UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 66

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EPITHELIOMAS MOMIFIES

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

JEAN-LOUIS VALTON

Lauréat de la Faculté

Membres du Jury	MM. NANTA	*Président.*
	MOREL	*Assesseurs.*
	GADRAT	
	DIEULAFÉ	
	BAZEX	*Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule, 22

1947

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	CALVET
ASSESSEUR		LEFEBVRE
Doyens honoraires		BARDIER
		GORSE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS	MM RISPAL	MM. MOOG	MM. MAURIN
ESCAT	LAFFORGUE	MERIEL	RIBAUT
	ARGAUD	CAUBET	SERR

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et psychiatrie	MM.	RISER
Clinique médicale		TAPIE (J.)
		ROQUES
Clinique obstétricale		GARIPUY
Physiologie		SOULA
Clinique chirurgicale du cancer		DUCUING
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques		NANTA
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE
Anatomie		VALLOIS
		CLERMONT
Histoire naturelle		DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL R.
Pharmacie		CAUJOLLE
Pathologie interne		MOREL
Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		BOULARAN
Clinique des Maladies des Voies urinaires		FABRE (P.)
Matière médicale		VINCENT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		MERIEL
Anatomie Pathologique		FABRE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique et Chirurgie Maxillo-faciale		CALVET
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Chimie Biologique		MONNIER
Médecine légale et Déontologie		PLANQUES
Histologie et Embryologie		BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie..... M. BAISSET, Obstétrique..... GUILHEM, Anatomie..... COULOUMA

AGREGES EN EXERCICE

Anatomie	MM.	LAZORTHES
Histologie		BIMES ch. f.
Médecine		GADRAT
		DARNAUD
		GERAUD
		DARDENNE
		LAPORTE (J.)
Chirurgie		VIRENQUE
		GRIMOUD
		RIEUNAU
		DIEULAFE
		DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie		DEODATI
Chimie Médicale		VALDIGUIÉ (P.)
Physique médicale		MARQUES
Pharmacie		COUTURIER
Chimie Générale Pharmaceutique		BLANC
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme	DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pathol aux élèves sages-femmes		GUILHEM.
Chimie pathologique		VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique		VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale		BLANC
Stomatologie		CADENAT
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX
Législation pharmaceutique		BOUISSET
Microbiologie		BOUISSET
Clinique de la Tuberculose		MOREL L.
		DAMRRIN (P.)
Parasitologie		LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC
Hydrologie et géologie		ASTRE
Médecine Sociale et du Travail		BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie		BONHOURE
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE
Urologie		LHEZ
Ophtalmologie		DEODATI
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngol		CLAUX
Secrétaire de la Faculté		DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 66

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EPITHELIOMAS MOMIFIES

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

JEAN-LOUIS VALTON

Lauréat de la Faculté

Membres du Jury	MM. NANTA	*Président.*
	MOREL	*Assesseurs.*
	GADRAT	
	DIEULAFÉ	
	BAZEX	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MONSIEUR MARCEL LETENDART

En remerciement de ses conseils éclairés.

A MA FEMME

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

Professeur de clinique Dermatologique
et Syphiligraphique
Chevalier de la Légion d'honneur

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Pathologie médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Professeur agrégé à la Faculté

Qui a bien voulu nous communiquer ses observations et nous guider dans notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFE

Professeur agrégé à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de cours

PLAN

A propos de deux nouvelles observations d'épithéliomas momifiés nous ferons une étude clinique et anatomo-pathologique de ces tumeurs. Nous verrons en particulier ce qui les distingue des épithéliomas calcifiés.

La pathogénie de ces tumeurs, leur nature exacte bien que très discutée nous permettront cependant de tirer quelques conclusions.

HISTORIQUE

Nous envisagerons successivement l'historique de l'épithélioma calcifié connu depuis longtemps et celle de l'épithélioma momifié dont la notion est plus récente.

I. — L'Epithélioma calcifié de malherbe

Les premières observations de tumeurs calcifiées remontent à la plus lointaine antiquité. La présen ce de « pierres sous la peau » avait attiré l'attention des cliniciens, mais sous ce nom ils désignaient des lésions sans doute très différentes que leurs moyens d'investigation rudimentaires ne permettaient pas de classer : loupes ou ganglions calcifiés, infiltrations et incrustations des tissus dermiques et hypodermiques. Galien déjà notait la présence de pierres cutanées ; plus près de nous Fallope et Ambroise Paré font des observations analogues.

Le premier travail vraiment scientifique est celui de Wilckens en 1858. Wilckens le premier fait un

essai synthétique, critique les observations et décrit l'épithélioma calcifié notant bien la présence de « cellules épithéliales soudées ensemble et tellement imprégnées de granulations calcaires qu'on peut à peine reconnaître le contour des cellules ». Et bien qu'il n'ait vu qu'un seul cas il n'hésite pas à affirmer que « dans l'état actuel de la science il faut considérer cette tumeur comme un épithéliome cancroïde dont les cellules ont subi une métamorphose régressive calcaire et dont le stroma s'est transformé en os vrai ».

Ce premier travail fondamental reste ignoré et WIRCHOW lui-même, qui cite pourtant WILCKENS, n'a pas eu l'attention attirée par cette description si précise. Bien qu'il ait eu des pièces anatomiques d'épithélioma calcifié, il ne songe pas à la nature épithéliomateuse de cette tumeur dont il fait un ostéome ; il prétend même que ces tumeurs ne sont que des parcelles d'os détachées par fracture.

De WILCKENS à MALHERBE, les auteurs qui signalent des tumeurs faisant penser à l'épithélioma calcifié passent la plupart du temps à côté du vrai problème et ne soulèvent même pas l'hypothèse d'épithélioma. Les observations et les travaux de LANCEREAUX, LABOULBENNE, RINDFLEISH, CORNIL et RANVIER font allusion cependant à des tumeurs qui font penser à l'épithélioma calcifié de MALHERBE. Ainsi DUCKE (1863) en décrit plusieurs cas : un cas

à double localisation chez une femme de quarante ans où il trouve « des travées osseuses avec corpuscules osseux et canalicules de Harvers, limitant des espaces contenant des masses épithéliales, à cellules plates, polygonales en partie calcifiées, en partie en dégénérescence graisseuse » ; il décrit un autre cas où il note la présence de petits globes épidermiques.

C'est à MALHERBE que l'on doit un travail complet portant sur de nombreuses observations. En 1880 il présente des pièces à la Société Anatomique de Paris, fait un exposé dans les Archives de physiologie et en 1881 inspire la thèse de CHENANTAIS, travail portant sur treize cas ; en 1882 MALHERBE publie son « Mémoire sur l'épithélioma calcifié des glandes sébacées ». La notion d'épithélioma calcifié est bien précisée dans tous ces travaux où MALHERBE dit ce qui pour lui est l'élément indispensable et constant de l'épithélioma calcifié : la cellule calcifiée ; une des conclusions de la thèse de CHENANTAIX est la suivante : « le fait de la calcification des cellules est constant et sert à distinguer des autres espèces d'épithélioma pavimenteux, l'espèce épithélioma calcifié ». MALHERBE et CHENANTAIS sont donc très explicites à ce sujet et ils pensent même que « presque toutes les tumeurs ossiformes de la peau sont justiciables du nom d'épithélioma calcifié ». Vingt-deux ans plus tard (1906) MALHERBE inspire la thèse de CASTAGNARY et si dans cette

thèse il invoque une pathogéniedifférente pour expliquer l'évolution de cette tumeur, il reste fidèle au dogme premier de « la cellule véritable élément pathognomonique ».

De son vivant MALHERBE a vu ses idées combattues.

1°) La notion d'épithélioma est niée par LUQUET dans une thèse inspirée par CHANDELUX qui ne voit dans l'épithélioma calcifié qu'une dégénérescence calcaire d'un kyste sébacé. BARD pense à une lésion des glandes sébacées guéries par calcification. Enfin PERTHES (1895) d'après l'examen histologique de deux tumeurs développées symétriquement à la face dorsale du pied chez un homme de 32 ans conclut qu'il s'agit d'un endothéliome. Cette hypothèse de PERTHES est d'ailleurs reprise un peu différente dans la thèse de CASTAGNARY.

2°) La notion de calcification elle-même est critiquée par LEJARS et TRELAT ; pour ces auteurs « la calcification des cellules épithéliales n'est qu'un fait d'ordre secondaire dans la vie des épithéliomas ».

Les études de MALHERBE amènent les cliniciens et les histologistes à s'occuper des épithéliomas calcifiés ; chacun à la suite de ses observations émet des hypothèses différentes sur lesquelles nous reviendrons en détail. Les études de Von NOORDEN, PILLIET, DENECHE, PERTHES, BRAQUEHAYE et SOUR-

DILLE, STIEDA, LINSER, REVERDIN, CHILESOTTI, CAUBET, LAPOINTE et CORNIL sont contemporaines de celles de MALHERBE.

Par la suite nombreuses sont encore les observations publiées entre autres par LÉVÊQUE et WEISSENBACH (1910), HENZI (1914), Von BILKE (1922), DUBREUILH et CAZENAVE (1922), MOULONGUET et PAVIE (1928) ; à propos du cas présenté par ces derniers FÈVRE et CARLING-PALMER font une étude anatomo-pathologique très complète de l'épithélioma calcifié et résument des hypothèses émises sur le processus d'ossification de cette tumeur et son origine.

Quelques cas sont encore signalés par Paul VIGNES, BELLANGER, GOUGEROT, DEGOS et Mlle ELIASCHEFF, GOUGEROT et Jean MEYER, BOGGINO et UGUARRIZA, PICENA, MARCERON et DUPERAT.

II. — L'EPITHÉLIOMA MOMIFIÉ

Nous avons vu que MALHERBE était resté fidèle à la notion essentielle pour lui de la cellule calcifiée véritable élément pathognonomique de l'épithélioma calcifié. Seuls LEJARS et TRELAT s'étaient opposés à la spécificité de cette cellule.

Récemment FÈVRE, HUGUENIN et VELEZ PAIZ ont repris l'idée de LEJARS et TRELAT. Ces auteurs insistent particulièrement sur le fait que la calcification et l'ossification des tumeurs de Malherbe sont

des phénomènes tout à fait contingents. Pour ces auteurs la tumeur de MALHERBE est un épithélioma encapsulé et momifié, secondairement remanié par des précipitations calciques.

Les mêmes auteurs faisant une étude générale sur « les épithéliomas calcifiés ou momifiés de la peau chez l'enfant » concluent que l'on peut rencontrer soit des tumeurs uniquement momifiées, soit des tumeurs momifiées avec calcification et ossification ou parfois l'un ou l'autre de ces phénomènes seulement.

A propos d'un cas chez un enfant de trois ans et demi, HUGUENIN et PERROT s'attachent à démontrer que la momification est premier stade d'évolution précédant toujours la calcification et l'ossification.

Ainsi donc les auteurs modernes ont détrôné cette notion fondamentale de MALHERBE au sujet de la cellule calcifiée ; nous verrons que la plupart à l'heure actuelle nient la nature épithéliomateuse de cette tumeur. Il ne reste donc rien ou peu de choses des conclusions de MALHERBE. Il n'en a pas moins le grand mérite d'avoir attiré l'attention sur cette tumeur extrêmement curieuse et d'avoir le premier essayé de la classer et de résoudre les problèmes qu'elle pose. C'est à juste titre, malgré son imprécision, que doit subsister le nom d'épithélioma calcifié de MALHERBE.

OBSERVATIONS

Observation I

(Dr GADRAT)

Un jeune homme de 16 ans, très robuste, nous est amené en mars 1941 pour une tumeur sous-claviculaire gauche décelée depuis juin 1940. De siège sous-cutané, la tumeur est longtemps demeurée sans changement, de la taille d'un gros pois. A la suite d'exercices physiques violents, elle aurait brusquement augmenté de volume depuis deux semaines et la peau aurait pris à son niveau une teinte brune.

Il s'agit d'un nodule sous-cutané de la dimension d'une grosse bille, ferme, mobile, indolent ; les tissus avoisinants sont souples ; la peau lui est adhérente et offre une teinte un peu ecchymotique ; il n'existe aucune adénopathie. L'état viscéral est normal et la sérologie négative. L'exérèse est pratiquée au bistouri et la réunion est obtenue *per primam*.

La pièce opératoire est de consistance assez ferme, élastique. Sa surface est légèrement bleutée. Elle est constituée en majeure partie de travées cellulaires très pâles dans lesquelles les noyaux sont à peine identifiables par leur nucléole ; les protoplasmes dont les contours sont vaguement dessinés sont homogénéisés ou finement granuleux. Il existe decidelà quelques travées épithéliales normalement colorées composées de cellules du type basal et en de rares points on peut voir les deux types de travées en continuité directe. Le tissu conjonctif est assez lâche avec des traînées histio-lymphocytaires et de nombreux macrophages multinucléés, très chromophiles, disposés au contact des nappes cellulaires momifiées. Les capillaires sont assez nombreux et ectasiés. Il n'existe ni plages calcaires ni processus d'ossification. La tumeur est engainée d'une capsule conjonctive, discontinue dont elle est séparée par de petits raptus hémorragiques.

Le dosage de la calcémie pratiquée après l'extirpation donne 98 mmgr. p. 1.000. Il n'a pas été possible d'établir un bilan calcique complet.

Pas de récidive deux ans après.

Observation II

(Dr Gadrat)

Un enfant de huit ans est porteur depuis un an d'une tumeur latéro-cervicale droite paraissant augmenter de volume par à coups et considérée jusque là comme de nature ganglionnaire. Il s'agit d'une masse sous-cutanée de consistance assez ferme, indolente, mobile sur les plans profonds, constituée de plusieurs lobes réunis à une masse centrale, aplatie, le tout de la taille d'une petite noix. La peau n'est pas adhérente. Pas d'adénopathie jugulaire ou sus-claviculaire. Bon état général. L'exérèse pratiquée en avril 1942 est suivie d'une cicatrisation parfaite.

L'examen histologique montre, comme dans le cas précédent, que la presque totalité de la tumeur est constituée de nappes cellulaires teintées en rose très pâle par le Dominici. Les limites cellulaires à peine visibles dessinent une sorte de mosaïque discrète ponctuée de loin en loin par quelques vestiges de nucléoles plus foncés. L'aspect des protoplasmes est homogène plus souvent que grenu. Les amas épithéliaux normalement colorés sont ici beaucoup plus rares que dans le cas précédent; ils

sont surtout visibles à la périphérie. Il n'existe pas d'amas calcaires basophiles et on n'observe pas d'ossification. Le tissu conjonctif lui-même offre en majeure partie cet aspect de momification ; dans les rares zones où il est bien coloré on retrouve dans l'ensemble la même structure histio-lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux capillaires ; il faut noter toutefois une réaction fibroplastique accusée par endroits avec présence de faisceaux collagènes assez développés.

Pas de récidive depuis dix-huit mois.

ETUDE CLINIQUE GENERALE

Etiologie

C'est une tumeur relativement rare, disons plutôt qu'elle est rarement diagnostiquée et cela pour plusieurs raisons ; tantôt le patricien l'ignore, elle est prise par exemple pour un ganglion (2^{me} observation) ; tantôt le malade n'y prête pas attention ; s'il vient consulter, c'est par suite du caractère inesthétique de la tumeur dont la situation est visible : arcade sourcillère, front ; plus rarement parce que cette petite tumeur s'est développée après un traumatisme (cas de Marceron et Dupérat) ; c'est enfin la multiplicité et le caractère évolutif qui alarment parfois le porteur de ces lésions (cas de R. Huguenin et H. Perrot). Ces lésions sont sans doute plus fréquentes que ne l'indiquent les statistiques.

Cette tumeur apparaît surtout chez l'enfant. L'évolution très longue fait qu'on la rencontre aussi chez l'adulte, mais le début en remonte générale-

ment à l'enfance , et il semble que plus la tumeur est diagnostiquée près de son début moins on rencontre de concrétions calcaires. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette notion importante.

Le siège présente aussi quelques particularités qui ont été à la base de certaines hypothèses pathogéniques. Sur 61 cas Velez-Paiz notent 41 tumeurs au niveau de la face : sourcils, région parotidienne pré-auriculaire, temporale ; Fèvre et Carling Palmer notent 24 cas à la face et au cou sur 40.

Par ailleurs il est manifeste que cette tumeur est plus fréquente chez la femme : 21 sujets masculins pour 35 du sexe féminin dans les statistiques de Fèvre, Huguenin et Velez-Paiz. Enfin les mêmes auteurs notent que pour 7 épithéliomas qu'ils ont observés 6 étaient calcifiés, un seul était simplement momifié.

Symptômatologie

La plupart des auteurs faisant une étude générale des épithéliomas de Malherbe disent que la tumeur apparaît insidieusement et se développe très lentement. Il ne semble pas qu'il en soit ainsi lorsqu'on étudie quelques observations privilégiées qui retracent le début d'une façon précise. Si l'on reprend les observations de Paul Vignes, Cougerot et Jean Meyer, Huguenin et Perrot, on constate que dans un premier stade pseudo-inflammatoire avec parfois

rougeur de la peau, se développe en quelques semaines ou quelques mois une petite tumeur qui grossit assez rapidement, puis dans un second stade la lésion se stabilise : la teinte érythémateuse disparaît, la tumeur cesse de grossir et reste ainsi stable sans qu'aucune modification ne vienne la transformer. Si ce début a échappé à la majorité des auteurs, c'est parce que la lésion débute très tôt et n'est que rarement observée à ce stade ; mais on peut facilement penser que ce début est le plus fréquent, car chaque fois qu'on a pu en retracer l'histoire, on note cet épisode assez brusque et rapide qui correspond sans doute au stade épithélioma-teux, stade auquel la tumeur ne contiendrait que des cellules épithéliales vivantes vraiment cancéreuses se multipliant rapidement et précédant immédiatement le stade de momification où la tumeur cesse de croître et se stabilise cliniquement tandis qu'elle est remaniée dans sa structure histologique.

L'observation de R. Huguenin et Maurice Perrot est particulièrement démonstrative à ce sujet. Il s'agit d'un jeune enfant de 3 ans et demi qui a présenté plusieurs épithéliomas momifiés dont le début a toujours été brusque « A l'âge de 11 mois... apparaît une petite papule de teinte rosée sur la joue gauche au niveau de l'angle du maxillaire inférieur ; la mère de l'enfant croit à une piqûre d'insecte. La lésion augmente lentement de surface et constitue peu à peu un nodule dermohypodermi-

que... la peau rosée devient bientôt hémorragique, puis brunâtre et ecchymotique, c'est à un accident passager et en quelques semaines le revêtement cutané redevient normal tandis que persiste le nodule ».

Six mois après « deuxième manifestation : au niveau de la paupière inférieure droite à 1 cm. 1/2 en dehors de l'angle interne de l'œil apparaît brutalement en une nuit, dit la mère, un petit nodule qui ressemble à un orgelet et qui fut d'abord considéré comme tel. Il atteint la taille d'une lentille et soulève légèrement l'épiderme. Il reste indoent et semble lui aussi se stabiliser ».

Un peu plus d'un an après, apparaissent deux nouvelles lésions dont le début est brusque et s'accompagne de papule rosée, l'une de ces lésions va se résorber tandis que l'autre en quelques semaines atteint « le volume d'un noyau de cerise ».

Les autres observations qui relatent les débuts de l'épithélioma de Malherbe concordent avec celle-ci: c'est en quelques semaines qu'a grossi la tumeur cervicale dont Gougerot et J. Meyer retracent les débuts. C'est en quelques semaines et à la suite d'un traumatisme que s'est développé l'épithélioma calcifié qu'ont observé Marceron et Dupérat.

On peut donc dire que le début est brusque et que la tumeur avant de se stabiliser évolue assez rapidement.

Les caractères cliniques sont assez précisés par les auteurs pour que nous ne nous y attardions pas longtemps.

La tumeur soulève la plupart du temps la peau qui est normale à son niveau, parfois blanchâtre, un peu amincie ou au contraire, mais rarement, ecchymotique.

La forme de la tumeur est tantôt régulière, tantôt bosselée ou rugueuse ; son volume est celui d'une lentille, d'une amande sèche ou d'une noisette.

La consistance est moins caractéristique que celle de l'épithélioma calcifié dont la dureté est remarquable et attire l'attention. La consistance de l'épithélioma momifié est ferme, on ne peut guère lui assigner une épithète plus précise. Généralement indolent, il peut à la pression accentuée ou au pincement être légèrement douloureux.

Il est adhérent aux plans superficiels et absolument libre par rapport aux plans profonds. Ces caractères sont absolus pour Fèvre, Huguenin et Velez Paiz et en font un signe clinique très important. Signalons cependant une observation de Gougerot et J. Meyer ou au contraire la tumeur était adhérente au plan profond et non au plan superficiel, l'histologie de la tumeur nous permettra d'expliquer ces caractères. On note parfois au niveau de la peau le phénomène de la peau d'orange. Il n'y a jamais d'adénopathie.

La radiographie qui dans l'épithélioma calcifié montre la concrétion calcaire ne sera d'aucune utilité dans l'épithélioma momifié.

L'évolution est bénigne et nous avons vu qu'après un accroissement rapide, la tumeur se fixe dans une forme quasi définitive ; l'évolution clinique ne laisse pas supposer les phénomènes qui se produisent très progressivement à l'intérieur de la tumeur une fois qu'elle a acquis son volume. Signalons cependant que la tumeur se développe parfois par à coups comme dans notre observation II, c'est l'expression clinique du conflit qui semble exister entre la force vive des éléments épithéliaux jeunes qui ont tendance à proliférer et le devenir de cette tumeur au potentiel très limité par une cause que nous essaierons d'éclaircir.

Rarement se greffe un processus inflammatoire mais sans gravité. On note parfois l'ulcération de la tumeur qui fait alors songer à un épithélioma malin (Picena). Les récidives sont extrêmement rares; deux cas sont signalés, l'un par Reverdin, l'autre par Malherbe ; elles ne témoignent pas de la malignité de la tumeur mais simplement sont dues à la présence d'un nodule aberrant qui n'est pas enlevé au moment de l'extirpation de la tumeur principale.

L'histoire clinique se résume donc en une tumeur

de petit volume qui après avoir grossi assez rapidement demeure stationnaire.

Il n'en est cependant pas toujours ainsi. Il existe des formes à double localisation : tel est le cas de Paul Vignes parmi tant d'autres ; des formes à poussées successives : cas de Huguenin et Perrot ; des formes à récidives : le cas de Malherbe est l'exemple le plus frappant.

Le diagnostic est facile quand on connaît cette tumeur ; il faudra cependant éliminer les loupes calcifiées du cuir chevelu, les kystes dermoïdes du niveau du sourcil, les fibrochondromes de la région pré-auriculaire, les ganglions calcifiés, les ostéomes de la peau.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Après l'incision de la peau on constate que la tumeur doit être disséquée des plans superficiels tandis qu'elle se détache par simple énucléation des plans profonds. Le tissu épidermique qui recouvre la tumeur est parfois modifié, tassé, plus ou moins vascularisé, témoignant d'une légère réaction inflammatoire. L'adhérence est produite par une réaction fibreuse plus ou moins accentuée. La surface de la pièce est légèrement bleutée.

L'examen histologique montre la présence de deux éléments.

1° *Le stroma :*

Il forme à la périphérie une capsule tantôt fibreuse, dense, tantôt lâche, donnant deux aspects histologiques : l'un montrant un tissu conjonctif constitué de fibres serrées parallèles, pauvres en cellules conjonctives et en vaisseaux, l'autre montrant un tissu conjonctif riche en cellules fusiformes ou rondes.

De la capsule partent vers l'intérieur des travées conjonctives délimitant des boyaux de cellules épithéliales vivantes ou momifiées. Le stroma présente souvent le caractère de tissu de granulation contenant peu de fibres qui enserrent une quantité abondante de cellules conjonctives et de nombreuses cellules géantes. Ces cellules semblent plus nombreuses que dans l'épithélioma calcifié où certains auteurs n'en ont pas rencontré. Elles sont assez abondantes dans nos deux observations, elles sont généralement accolées aux boyaux momifiés (mitrophotographie II) en certains points elles semblent incluses dans les masses momifiées. Ces cellules géantes s'attaquent aux masses épithéliales et les dissocient.

Le stroma s'infiltre dans toute la tumeur délimitant des lobules qui contiennent les cellules épithéliales.

2° *L'élément épithélial :*

A la périphérie de la tumeur on rencontre des cellules épithéliales encore vivantes, d'origine malpighienne incontestable. Elles sont groupées en amas arrondis ou sous forme de boyaux. Leur activité est manifeste : on rencontre parfois des mitoses, mais pas d'images de division atypique.

Au centre de la tumeur les cellules toujours groupées en boyaux plus ou moins épais, prennent un aspect typique bien caractéristique de l'épithélioma

momifié : la cellule semble déshabitée ; le noyau est remplacé par une tache claire qui ne prend pas les colorants, au centre du noyau subsiste un point très nettement coloré : c'est un vestige nucléolaire. Le protoplasme présente un aspect granuleux, les limites cellulaires restent bien nettes, mais en certains endroits, les éléments cellulaires sont tassés et on ne distingue plus aucune structure.

Entre les éléments vivants et les cellules momifiées on note tous les intermédiaires qui sont souvent disposés de telle sorte qu'en partant d'un élément vivant vers une nappe momifiée, on observe tous les degrés de momification progressive (microphot. 1).

Evidemment, il n'y a ici aucune granulation calcaire, ni lamelle osseuse.

Les vaisseaux sont très peu nombreux, il n'y en a pas à l'intérieur de la tumeur, on les rencontre seulement au niveau de la capsule, souvent altérés et oblitérés, parfois ectasiés.

Recherches biologiques :

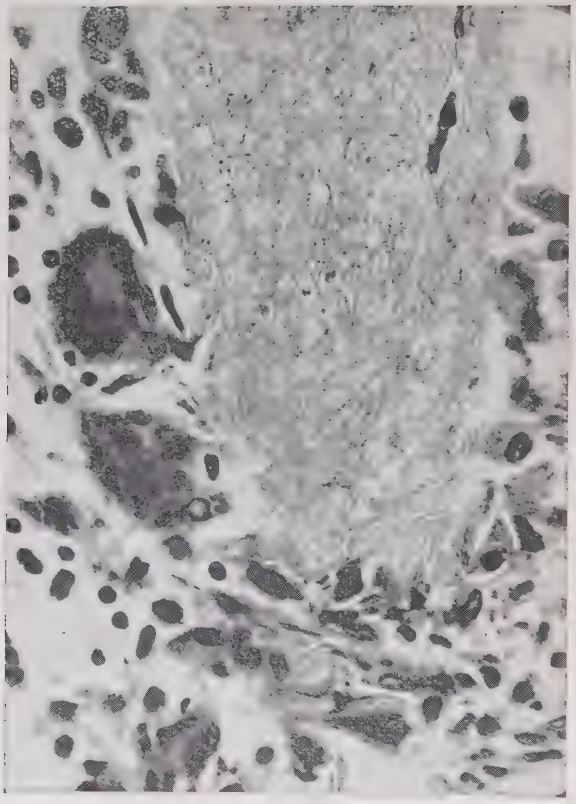
Si de minutieuses recherches ont été faites par les auteurs pour déterminer la composition exacte des épithéliomas calcifiés, montrant la présence de phosphate et de carbonate de chaux, parfois d'oxalate de chaux, peu d'auteurs ont songé à faire le

bilan humoral complet des sujets porteurs de ces tumeurs. Les épithéliomas momifiés sont susceptibles de rester tels et de ne pas évoluer vers l'épithélioma calcifié. Il serait donc intéressant de comparer les bilans calciques des sujets porteurs d'épithéliomas momifiés et ceux des porteurs d'épithéliomas calcifiés.

Dans un de nos cas, la calcémie était de 98 mmgr. 0/00. La calcémie n'est d'ailleurs pas un élément suffisant. Il serait intéressant de rechercher aussi la cholestérinémie et le taux de phosphatases.

Cette étude classique et anatomopathologique nous permet déjà de fixer les caractères distinctifs entre les épithéliomas momifiés et les épithéliomas calcifiés. Les caractères cliniques sont peu différents, ce n'est pas sur la plus ou moins grande dureté de la tumeur que l'on peut faire un diagnostic précis avant l'examen histologique. L'examen histologique montre une distinction essentielle : il n'y a pas dans l'épithélioma momifié, de cellules calcifiée, les constituants épithéliaux sont de deux sortes : des cellules épithéliales vivantes et des cellules momifiées avec tous les stades intermédiaires. On se demande comment Malherbe aurait réagi devant ce terme d'épithélioma momifié, lui qui a toujours pensé que la cellule calcifiée était l'élément pathognomonique de cette tumeur. Si la notion d'épithé-

Microphotographie I



Microphotographie II

lioma peut se discuter, nous sommes persuadés maintenant que la calcification est simplement un épiphénomène. Il ne reste pas moins vrai que l'épithélioma calcifié est une entité clinique et anatomo pathologique bien précise du moins au point de vue descriptif et évolutif. L'épithélioma momifié n'est qu'une forme de début de l'épithélioma calcifié, ou plutôt l'épithélioma calcifié est une forme évolutive de l'épithélioma momifié, puisque l'élément caractéristique est non plus la cellule calcifiée de Malherbe, mais bien la cellule momifiée.

PATHOGENIE

Nous sommes en présence d'une tumeur qui, par certains caractères histologiques, se place dans le groupe des cancers, mais qui évolue d'une façon bénigne. Le problème suivant se pose, bien défini par J. Lavedan et J. Bescol-Liversac : « Pourquoi et comment une tumeur présentant des caractères incontestables de malagnité, évolue-t-elle spontanément vers la guérison ? »

A cette question, deux sortes de réponses vont essayer de répondre :

1° Quelle est la nature exacte de cette tumeur : s'agit-il vraiment d'un cancer ou d'une tumeur prise à tort pour un cancer ?

2° En admettant qu'il s'agisse d'un cancer, quels sont les différents facteurs qui vont enrayer son évolution, pour lui donner cet aspect clinique et histologique si particulier de bénignité et de momification ?

Nous allons voir que les auteurs ont émis une

quantité d'hypothèses, soit sur l'origine et la nature exacte de la tumeur, soit sur les facteurs susceptibles de transformer son évolution.

I. — Nature de la tumeur.

Rayer, en 1835, sans essayer d'approfondir le problème, note l'apparition de tumeurs calcifiées produites aux dépens des glandes de la peau. Gluge, en 1841, signale deux tumeurs constituées de cellules épidermiques ossifiées. C'est le premier observateur qui rattache aux cellules épidermiques ces productions osseuses. Wilckens pense qu'il faut considérer ces tumeurs comme un « epithélioma cancroïde ».

Après Wilckens, Malherbe est l'un des premiers auteurs qui essaie de rechercher, à l'aide de nombreuses observations, quelle est la véritable origine de cette tumeur. On peut dire que toutes les discussions pathogéniques ont commencé après les études de Malherbe.

Il est intéressant de voir comment les idées de Malherbe ont évolué. Les deux pôles de sa pensée sont nettement définis, d'une part, dans la thèse de Chenantais, en 1881, et, d'autre part, dans celle de Castagnary, en 1905.

Voici d'abord la définition de l'épithélioma calcifié que Malherbe donne dans la thèse de Chenantais : « Tumeur se développant au milieu d'un kyste

athéromateux plus ou moins ancien, ou même au milieu d une glande sébacée saine, caractérisée histologiquement, par un tissu épithéliomateux dont les cellules subissent constamment l'envahissement calcaire ; la trame de nature conjonctive peut échapper à cet envahissement, ou présenter l'ossification vraie. » Ayant précisé les caractères histologiques, Malherbe et Chenantais résument ainsi leur pensée : « Cette dénomination d'Epithélioma est donc la seule rationelle. En considérant la soudure parfaite des cellules, la tendance épidermique, les globes épidermiques, nos tumeurs se rapprochent de l'épithélioma pavimenteux lobulé... Comme l'épithélioma vulgaire, il se développe dans une glande sébacée.

Ainsi donc, il est impossible de ne pas ranger nos tumeurs dans la classe des épithéliomas pavimenteux. L'épithélioma n'est donc qu'une forme clinique de l'épithélioma pavimenteux. » Et la première conclusion de la thèse de Chenantais est aussi explicite que les passages précédents : « Les glandes sébacées peuvent être atteintes d'une variété d'épithélioma pavimenteux, dont les cellules sont en partie ou en totalité calcifiées. » On ne peut être plus clair.

En 1895, Perthes émet une toute autre hypothèse ; il ne discute pas la calcification, mais l'origine de la tumeur. Pour lui, elle est d'origine endothéliale

et il précise : le néoplasme a pour origine une prolifération des cellules de certains territoires lymphatiques et aussi celles des canaux plasmatiques, c'est-à-dire les cellules du tissu conjonctif. Et pour Bayle, il faut rechercher l'origine de la tumeur au niveau du tissu conjonctif.

Sans doute, sous l'influence de ces auteurs, Malherbe remanie sa pensée. Considérons la thèse de Castagnary, résumant les dernières idées de Malherbe. « C'était là l'opinion professée par notre maître Malherbe, qui faisait de ce néoplasme une épithélioma pavimenteux calcifié, développé aux dépens des glandes sébacées. De fait, la structure histologique de la plupart de nos tumeurs se rapproche singulièrement de celle de l'épithélioma pavimenteux, sauf la calcification ; on y remarque, en effet, de grandes cellules juxtaposées formant des masses lobulées dont le centre est occupé par des éléments cellulaires rappelant les globes épidermiques

Mais d'après l'examen minutieux des coupes de néoplasme jeunes et en voie de calcification, les glandes sébacées ou sudoripares ne doivent être nullement incriminées. » Castagnary se base sur deux faits pour établir l'origine endothéliale : tout d'abord la présence de vaisseaux sanguins au milieu des masses calcaires et ensuite l'abondance de cellules à noyaux multiples. Il conclut : « Les tumeurs pierreuses de la peau sont pour nous d'origine endo-

thiélale de par la prolification des capillaires sanguins, endothéliale de par la présence de myéloplaxes qui dérivent elles-mêmes des parois vasculaires ou que véritables vaisseaux métatypiques ébauchant un travail vaso-formatif bientôt avorté, elles se segmentent et se calcifient. »

Nous avons vu que maintenant nous attribuons un autre rôle au tissu conjonctif et surtout aux cellules géantes que nous considérons maintenant comme de simples macrophages, expression la plus significative de tissu de granulation que l'on donne au tissu conjonctif.

La question est déjà très discutée du temps de Malherbe ; son opinion est contredite par Chaudelux et Lucquet, qui considèrent ces formations comme des kystes sébacés ayant subi la dégénérescence calcaire. Lannelongue et Achard pensent qu'il s'agit de kystes dermoïdes calcifiés. Bilke (1921), en fait une inclusion ectodermique. Darier est plus catégorique et pense que la tumeur de Malherbe est classée à tort dans le groupe des épithéliomas, car elle ne présente « aucun des caractères habituels des cancers pas plus clinique qu'anatomique ».

Récemment, Montpellier et Lafargue, à propos d'une observation d'épithélioma d'origine sudoripare probable, secondairement calcifié, séparent

très nettement cet épithélioma de l'épithélioma calcifié de Malherbe, qu'ils considèrent comme un noevus adenomateux calcifié. Ils estiment qu'il existe plusieurs sortes de tumeurs calcifiées de la peau que l'on a le tort de confondre trop souvent sous le seul nom d'épithélioma de Malherbe. Cette distinction est importante, mais ne résoud pas la question. Gougerot et J. Meyer semblent se ranger à la théorie de Montpellier, et parlent aussi de noevus adénomateux calcifié. Marceron et Duperat remplacent le nom d'épithélioma calcifié de Malherbe, par celui de noevus adenomateux calcifié de Montpellier, c'est dire que beaucoup d'auteurs nient la nature épithéliomateuse de la tumeur de Malherbe. Fèvre, Huguenin et Velez Paiz recherchent dans les caractères cliniques, des présomptions favorables à une hypothèse qui cadrent avec les faits. Ils insistent particulièrement sur deux facteurs : la notion de siège et la notion d'âge.

« Le siège de ces tumeurs apporte déjà, disent-ils, un enseignement. Elles sont surtout fréquentes à la tête et au cou. »

« La majorité d'entre elles se trouve donc dans ces régions riches en remaniements au cours de la vie embryonnaire et où nous savons si fréquentes les inclusions. Plus encore, elles se trouvent dans ces régions où la pathologie nous montre souvent des tumeurs histologiquement malignes, mais d'évo-

lution inaccoutumée et très riches en remaniements que l'on dénomme volontiers « tumeurs mixtes ».

« Nous ne pouvons nous empêcher, devant ces tumeurs de Malherbe, épithéliomas histologiques, même bénins d'évolution et souvent siège de modifications importantes, de penser aux tumeurs mixtes des glandes salivaires ou d'autres glandes de la face. Ce sont là aussi des épithéliomas...

mais dont l'évolution et les remaniements sont tels que l'on est obligé d'invoquer une inconnue particulière pour expliquer les paradoxes de certains de leur caractère.

« Un autre élément intéressant pour la conception que l'on peut se faire de l'épithélioma de Malherbe, est l'âge auquel il apparaît habituellement.

« Presque tous nos cas concernent des enfants de 3 mois à 12 ans... On lit dans les observations complètes que les tumeurs de Malherbe découvertes chez l'adulte, existaient depuis 20 ou 30 ans.

« Ainsi la notion d'âge comme le caractère clinique si particulier et le siège de ces tumeurs, plaideraient en faveur de dysembryoplasies.

« Un autre caractère qui plaide pour la même origine est la plurialité plusieurs fois signalée de ces tumeurs.

Donc, d'après ces auteurs, ces caractères cliniques font penser à une origine dysembryoplasique qui expliquerait la pauvreté évolutive de cette tumeur.

III. — Etude des différents facteurs susceptibles d'expliquer l'évolution de l'épithélioma momifié.

Le fait démontré par Huguenin, Fèvre et Velez Paiz, que la calcification et l'ossification sont des phénomènes accessoires et que la momification est l'élément évolutif essentiel, simplifie le problème pathogénique. Nous ne cherchons plus maintenant pourquoi cette tumeur se calcifie ou s'ossifie, mais pourquoi elle se momifie ; c'est évidemment à cause de cette momification et non à cause de la calcification, que cette tumeur a une évolution bénigne. La calcification d'un tissu momifié est d'ailleurs un phénomène général que l'on remarque par exemple dans la calcification des follicules tuberculeux. Il ne semble pas qu'il faille penser comme le fait Patrassi, que l'organisme porteur de cette lésion est dans un état particulier favorisant la calcification ; en effet, les recherches sur la calcémie, dans cinquante cas d'épithélioma divers, n'ont pas montré à Bowman et Pitts, une modification particulière.

De même Rossner s'écarte sans doute du problème quand il invoque « une altération endrocrine

localisée principalement dans les thyroïdes, les parathyroïdes et les glandes sexuelles ».

Il nous semble plus intéressant de rechercher parmi certains facteurs locaux, les causes de la momification de cette tumeur. Notons tout d'abord que cette tumeur se développe assez rapidement, après un début souvent brusque, ce n'est qu'au bout de plusieurs semaines qu'elle parvient à se fixer. Au stade de début, la tumeur est sans doute constituée d'éléments en majorité épithéliomateux ; l'analyse de la tumeur palpébrale du malade de Huguenin et Perrot, analyse faite très tôt après le début, le prouve : elle montre en effet « des boyaux épithéliaux ayant le caractère de l'épithélioma baso-cellulaire » (Dr Dechaume) ; et deux phénomènes locaux sont susceptibles d'entraver son activité : la réaction conjonctive intense donnant à la périphérie une forte capsule qui limite la tumeur ; on peut objecter que la tumeur n'est pas toujours très bien circonscrite par la capsule, surtout du côté de la peau. Il est incontestable que la capsule n'agit pas directement, mais sans doute par l'intermédiaire de phénomènes vasculaires, qu'elle contribue à déterminer à l'intérieur de la tumeur. Cette tumeur est en effet très peu vascularisée et la nécrose de momification est habituellement un phénomène vasculaire.

Il est bien difficile de se faire une opinion définitive, d'autant plus que la notion primordiale de mo-

mification assez récente a reposé en quelque sorte le problème et l'a cependant simplifié. Cette notion plus profondément fouillée, pourra d'ailleurs conduire à des théories générales intéressantes. Déjà les notions de calcification et d'ossification sont rejetées, malgré quelques modalités particulières analysées par Fèvre et Garling Palmer, dans un cadre plus général, et il pourrait en être de même de la momification de cette tumeur, dont le problème pathogénique n'est pas encore résolu.

CONCLUSIONS

1° Dans le groupe des épithéliomas dits calcifiés isolés par Malherbe et Chenantais, il y a lieu d'isoler les épithéliomas « momifiés » caractérisés par la nécrose et la fossilisation des éléments épithéliaux.

2° Ces tumeurs s'observent chez les jeunes, donnent lieu à des néoformations sous-cutanées, en général adhérentes à la peau, mobiles sur les plans profonds, longtemps latentes, sujettes à de brusques augmentations de volume sans raison, et ne s'ulcèrent pas.

3° Au point de vue histologique, l'épithélioma momifié se caractérise par l'existence de nappes épithéliales dont les éléments cellulaires à peine colorables, à contours encore distincts, s'identifient par la persistance d'un vestige nucléolaire avec protoplasme finement grenu. Ces nappes momifiées sont parfois en continutié directe avec des nappes épithéliales normalement colorées et offrant le caractère d'épithélioma baso-cellulaire. Au niveau

du stroma, pauvre en vaisseaux, il existe une réaction macrophagique très intense. Ici, il n'existe pas de calcification ; cet état de momification pouvant représenter une première étape susceptible d'évoluer ultérieurement vers le type calcifié de Malherbe.

4° Il ne semble pas que ces tumeurs momifiées soient accompagnées de modifications de la calcémie, mais il est évident qu'il y aurait intérêt en pareil cas, d'étudier complètement le métabolisme calcique et le calcium tissulaire, cette variété de tumeur pouvant être accompagnée d'un syndrome biologique spécial.

5° Nous sommes actuellement dans l'ignorance la plus absolue au sujet de la genèse de ces tumeurs pour lesquelles ont été avancées les hypothèses dysembrioplasique ou noevique.

Vu :
Le Président de Thèse,
A. NANTA

Vu :
Le Doyen,
CALVET

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 25 Juin 1947

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

CHENANTAIS. — L'Epithéliome calcifié. *Thèse Paris* 1881.

CASTAGNARY. — Des endothéliomes calcifiés de la peau. *Thèse Paris* 1905.

FEVRE et GARLING PALMER. — L'Epithélioma bénin calcifié de la peau. *Annales de l'Anatomie pathologique*, 1928, Tome V, page 885.

P. VIGNE. — Epithélioma calcifié à double localisation. *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 1930, page 57.

GOUGEROT, DEGOS et M^lle^ ELASCHEFF. — Epithélioma calcifié de Malherbe. *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphilographie*, 1936, page 1796.

GOUGEROT et J. MEYER. — Epithélioma calcifié de Malherbe ou noevus adenomateux calcifié à début tardif, brusque, rapide. *Bulletin de la Société française de dermatologie et syphiligraphie*, 1937, page 976.

M. FEVRE, R. HUGUENIN, F. VELEZ PAIZ. — Les épithéliomas momifiés et calcifiés de la peau. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1938, Tome 27, page 356.

M. Fevre, R. Huguenin, F. Velez Paiz. — Les épithéliomas calcifiés et momifiés de la peau chez l'enfant. *Archives de médecine des enfants*, 1939. Tome 42, page 79.

Boggino Ugarriza. — Epithélioma sebaces calcificado de Malherbe. *Résista Uruguaya de dermatologie y sifilografia*, 1938, page 46.

Huguenin et Perrot. — Epithéliomas momifiés multiples chez un enfant. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*. 1939. Tome 28, page 627.

Picena. — A proposito de los epitheliomas calcificados de Malherbe. *Résista argentina de dermato sifilologia*. 1939. Tome XXIII, 2a parte, page 277.

Marceron et Duperat. — Nœvus calcifié de Mont- *de la Société Française de Dermatologie et sy-* pellier (Epithélioma de Malherbe). *Bulletin philigraphie*, 1941, page 735.

Montpellier et Lafargue. — A propos des épithéliomas calcifiés de la peau. *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1942, 8me série, Tome II, p. 396.

Gadrat. — Les épithéliomas momifiés de la peau. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1943, page 320.

Lavedan et Bescol-Liversac. — Un cas d'épithélioma momifié chez un enfant de huit ans. *Paris Médical*, mars 1947, page 134.